

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N .

PCT/US01/05320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/70; C07H 19/167, 19/173 US CL : 514/46, 45; 536/26.71, 26.8, 27.4, 27.63; 544/264; 549/13 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/46, 45; 536/26.71, 26.8, 27.4, 27.63; 544/264; 549/13 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,310,732 A (CARSON ET AL) 10 May 1994, see abstract, Column 19-20 and Examples 13-14.	1-48
Y	US 5,384,310 A (MONTGOMERY ET AL) 24 January 1995, see abstract and claims 6-10.	1-48
Y	WO 89/08658 A1 (SCRIPPS CLINIC AND RESEARCH FOUNDATION) 21 September 1989 (21-09-1989), see abstract and pages 38-39.	1-48
Y	EP 0314011 A2 (F. HOFFMAN-LA ROCHE & CO.) 03 May 1989 (03-05-1989), see abstract and claims.	1-48
Y	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA), No. 122:260176, EVANGELISTO et al. 'Preparative high-performance liquid chromatographic separation of fluorodeoxy sugars', Journal of Chromatography. 1995. 695(1), pages 128-131, see abstract.	1-48
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 April 2001		Date of mailing of the international search report 08 MAY 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Devesh Khare Telephone No. 703-305-0190 TERRY J. DEY TD PARALEGAL SPECIALIST TECHNOLOGY CENTER 1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US01/05320

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3: CAS on line, EAST. Search terms used: Clofarabine, 2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-B-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine, 2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-.beta.-D-arabinofuranosyl)adenine, 2,6-dichloropurine, 2-deoxy-2-fluoro-3,5-di-O-benzoyl-.alpha.-D-arabinofuranosyl bromide, fludarabine, cladribine, purine nucleosides analogs and preparation and 2-halo adenosine derivatives.

09/1889287

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

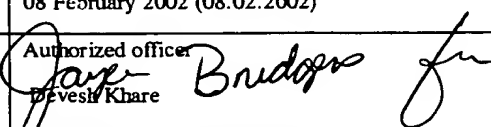
REC'D 28 MAR 2002

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

PCT

(PCT Article 36 and Rule 70)

8

Applicant's or agent's file reference 1381/00062	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/05320	International filing date (day/month/year) 16 February 2001 (16.02.2001)	Priority date (day/month/year) 18 February 2000 (18.02.2000)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/70; C07H 19/167, 19/173. and US Cl.: 514/46, 45; 536/26.71, 26.8, 27.4, 27.63; 544/264; 549/13.		
Applicant SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE		
<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>0</u> sheets.</p> <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>		
Date of submission of the demand 17 September 2001 (27.09.2001)	Date of completion of this report 08 February 2002 (08.02.2002)	
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer  J. Khare Telephone No. 703-308-0196	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US01/05320

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-12 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 13-17 as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages 1-3 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages None
- ☒ the claims, Nos. None
- ☒ the drawings, sheets/fig None

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/05320**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>1-48</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-48</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-48</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-48 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over any of Carson et al (U.S. Patent# 5,310,732); Montgomery et al (U.S. Patent#5,384,310); SCRIPPS CLINIC AND RESEARCH FOUNDATION (WO 89/08658); HOFFMANN-LA ROCHE & CO. (EP 314011) or Evangelisto et al(J. Chromatogr., A (1995), 695(1), 128-131).

The claims are generically directed toward a method of synthesizing 2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-B-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine by reacting a 2-chloro-6-substituted purine with a protected 2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranose.

Carson et al, Montgomery et al and EP 314011 each disclose a method of synthesizing 2'-deoxy-2'-fluoroarabinofuranosylpurine compounds (U.S. Patent 5,310,732:see Example 13; WO 89/08658: see Compound synthesis on page 38 and Example 8; U.S. Patent 5,384,310: see Examples and claims 6-10 and EP 314011:see abstract). Evangelisto et al(abstract) teaches the preparation and HPLC purification of 6-amino-2-Chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-B-D-arabinofuranosyl)-9H-purine (see abstract).



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
24.06.1998 Patentblatt 1998/26

(51) Int. Cl.⁶: F01N 3/20, B01D 53/94,
B01D 53/79

(21) Anmeldenummer: 97118301.7

(22) Anmeldetag: 22.10.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV RO SI

(71) Anmelder: ROBERT BOSCH GMBH
70442 Stuttgart (DE)

(72) Erfinder:
Brenner, Frank, Dipl.-Ing.
71642 Ludwigsbrugg (DE)

(30) Priorität: 20.12.1996 DE 19653405

(54) Gemischabgabevorrichtung

(57) Bei bekannten Gemischabgabevorrichtungen zur Einführung eines Reduktionsmittels in ein Abgassystem einer Brennkraftmaschine wird eine Harnstoff-Wasser-Lösung unter Zugabe von Druckluft vor einen Katalysator eingebracht, um die Reduktion von Stickoxiden im Abgas der Brennkraftmaschine zu bewirken. Dabei besteht die Gefahr, daß in der Gemischabgabevorrichtung der zur Zuführung der Druckluft dienende Luftkanal durch auskristallisierenden Harnstoff verstopft wird.

Bei der neuen Gemischabgabevorrichtung wird die Druckluft in einen sich in Strömungsrichtung konisch erweiternden Abschnitt (41) des Mischkanals (39) eingeführt, der stromaufwärts und stromabwärts jeweils zylindrische Abschnitte (40, 44) aufweist und zu dessen Längsachse (46) der Luftkanal (45) geneigt verläuft.

Die Gemischabgabevorrichtung ist insbesondere zur Abgabe einer Harnstoff-Wasser-Lösung vor den Katalysator im Abgassystem einer gemischverdichtenden selbstzündenden Brennkraftmaschine geeignet.

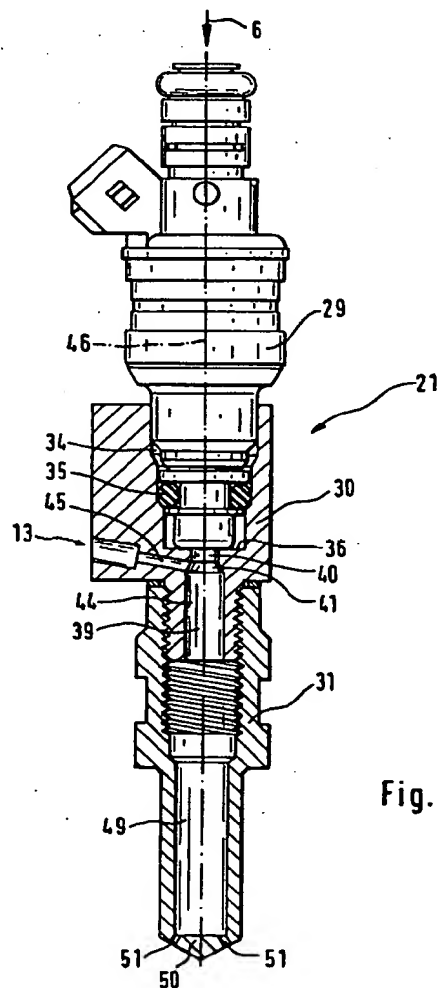


Fig. 2

Beschreibung

Stand der Technik

Die Erfindung geht aus von einer Gemischabgabevorrichtung nach der Gattung des Hauptanspruchs. Es besteht auch weiterhin die Forderung nach einer Verringerung schädlicher Abgasbestandteile von Brennkraftmaschinen. Zur Stickoxid-Reduktion in den Abgasen von Brennkraftmaschinen, insbesondere gemischverdichtenden selbstzündenden Brennkraftmaschinen, wird eine Harnstoff-Wasser-Lösung vor einen Katalysator in das Abgassystem der Brennkraftmaschine eingebracht. Im Katalysator wird der eingebrachte Harnstoff durch chemische Reaktionen in Ammoniak überführt, welcher die Reduktion von Stickoxiden bewirkt. Es ist schon eine ähnliche Gemischabgabevorrichtung bekannt (EP 0 586 912 A2), bei der jedoch in dem Mischkanal an der Luftzufuhrstelle Harnstoff auskristallisiert und zu einer Ablagerung führt, die die Luftzufuhr nahezu unterbindet.

Vorteile der Erfindung

Die Gemischabgabevorrichtung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Hauptanspruchs hat demgegenüber den Vorteil, daß eine Verstopfung der Luftzufuhr zum Mischkanal durch auskristallisierten Harnstoff verhindert wird.

Durch die in den Unteransprüchen aufgeführten Maßnahmen sind vorteilhafte Weiterbildungen und Verbesserungen der im Hauptanspruch angegebenen Gemischabgabevorrichtung möglich.

Vorteilhaft ist die Neigung des Luftkanales gegenüber der Längsachse, wodurch die zugeführte Luft dem Gemisch ebenfalls eine Strömungskomponente in Richtung der Ausströmung aus der Gemischabgabevorrichtung aufprägt.

Zeichnung

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in der Zeichnung vereinfacht dargestellt und in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Es zeigen Figur 1 eine schematisch dargestellte Harnstoff-Dosiereinrichtung für ein Abgassystem einer Brennkraftmaschine, Figur 2 ein erfindungsgemäß ausgebildetes Ausführungsbeispiel einer Gemischabgabevorrichtung zur Verwendung in einer Harnstoff-Dosiereinrichtung nach Figur 1.

Beschreibung des Ausführungsbeispiels

Bei der Harnstoff-Dosiereinrichtung zur Abgabe einer Harnstoff-Wasser-Lösung vor einen Katalysator im Abgassystem einer Brennkraftmaschine, insbesondere einer gemischverdichtenden selbstzündenden Brennkraftmaschine, nach der Figur 1 ist ein Harnstoff-

Wasser-Tank 1 vorgesehen, von dem aus eine Saugleitung 2 zur Saugseite einer druckerzeugenden Harnstoffförderpumpe 3 führt. Die Harnstoffförderpumpe 3 fördert eine Harnstoff-Wasser-Lösung in eine druckseitig angeschlossene Harnstoffdruckleitung 6. Von der Harnstoffdruckleitung 6 führt eine Entlastungsleitung 7 zurück zum Harnstoff-Wasser-Tank 1. In der Entlastungsleitung 7 ist ein Druckbegrenzungsventil 8 angeordnet, durch das der Druck in der Harnstoffdruckleitung 6 beispielsweise auf 3 bar begrenzt wird.

Die Harnstoff-Dosiereinrichtung weist weiterhin eine Luftpumpe 11 auf, die Druckluft mit beispielsweise 7 bar in einen Luftspeicher 12 fördert. Mit dem Luftspeicher 12 ist ebenfalls eine Druckluftleitung 13 verbunden, in der in Reihe ein verstellbares Drosselventil 16, ein Druckregelventil 17 und ein elektromagnetisch betätigbares 2/2-Wegeventil 18 angeordnet sind. Das Druckregelventil 17 regelt den stromabwärtigen Druck in der Druckluftleitung 13 beispielsweise auf 1 bar. Das 2/2-Wegeventil 18 hat eine Sperrstellung, in der es in Figur 1 dargestellt ist, und eine Durchlaßstellung.

Die Harnstoffdruckleitung 6 und die Druckluftleitung 13 sind an eine Gemischabgabevorrichtung 21 angeschlossen, die elektromagnetisch betätigbar ist und in der eine Mischung der Harnstoff-Wasser-Lösung mit der Druckluft erfolgt. Die Ansteuerung des 2/2-Wegeventils 18 und der Gemischabgabevorrichtung 21 erfolgt durch ein elektronisches Steuergerät 22. Das mittels der Druckluft gleichmäßig und fein aufbereitete Gemisch mit der Harnstoff-Wasser-Lösung wird in ein Abgassystem 23 stromaufwärts eines Katalysators 26 bekannter Bauart eingeblasen. Der in den Katalysator 26 eingebrachte Harnstoff wird durch chemische Reaktionen in Ammoniak überführt, welcher die Reduktion der Stickoxide im Abgas bewirkt.

Die Figur 2 zeigt eine erfindungsgemäß ausgebildete Gemischabgabevorrichtung 21, die im wesentlichen aus einem Einspritzventil 29, einem Mischkanalkörper 30 und einem Sprühkörper 31 gebildet wird. Als Einspritzventil 29 können bei der Benzineinspritzung bekannte methanolfeste Einspritzventile verwendet werden, beispielsweise ein durch die DE 34 11 537 A1 bekanntes Einspritzventil. Das Einspritzventil 29 ist in eine abgestufte Aufnahmeöffnung 34 des Mischkanalkörpers 30 mittels eines Dichtringes 35 abgedichtet eingesetzt und sitzt am Boden 36 der Aufnahmeöffnung 34 auf. Mit verringertem Querschnitt geht vom Boden 36 der Aufnahmeöffnung 34 im Mischkanalkörper 30 ein Mischkanal 39 aus, der vom Boden 36 ausgehend einen ersten zylindrischen Abschnitt 40, einen sich daran anschließenden, sich konisch in Strömungsrichtung erweiternden Abschnitt 41 und einen sich daran anschließenden und einen größeren Querschnitt als der erste zylindrische Abschnitt 40 aufweisenden zweiten zylindrischen Abschnitt 44 hat. In den sich konisch erweiternden Abschnitt 41 des Mischkanals 39 mündet ein Luftkanal 45, der im Mischkanalkörper 30 ausgebildet ist und mit der Druckluftleitung 13 in

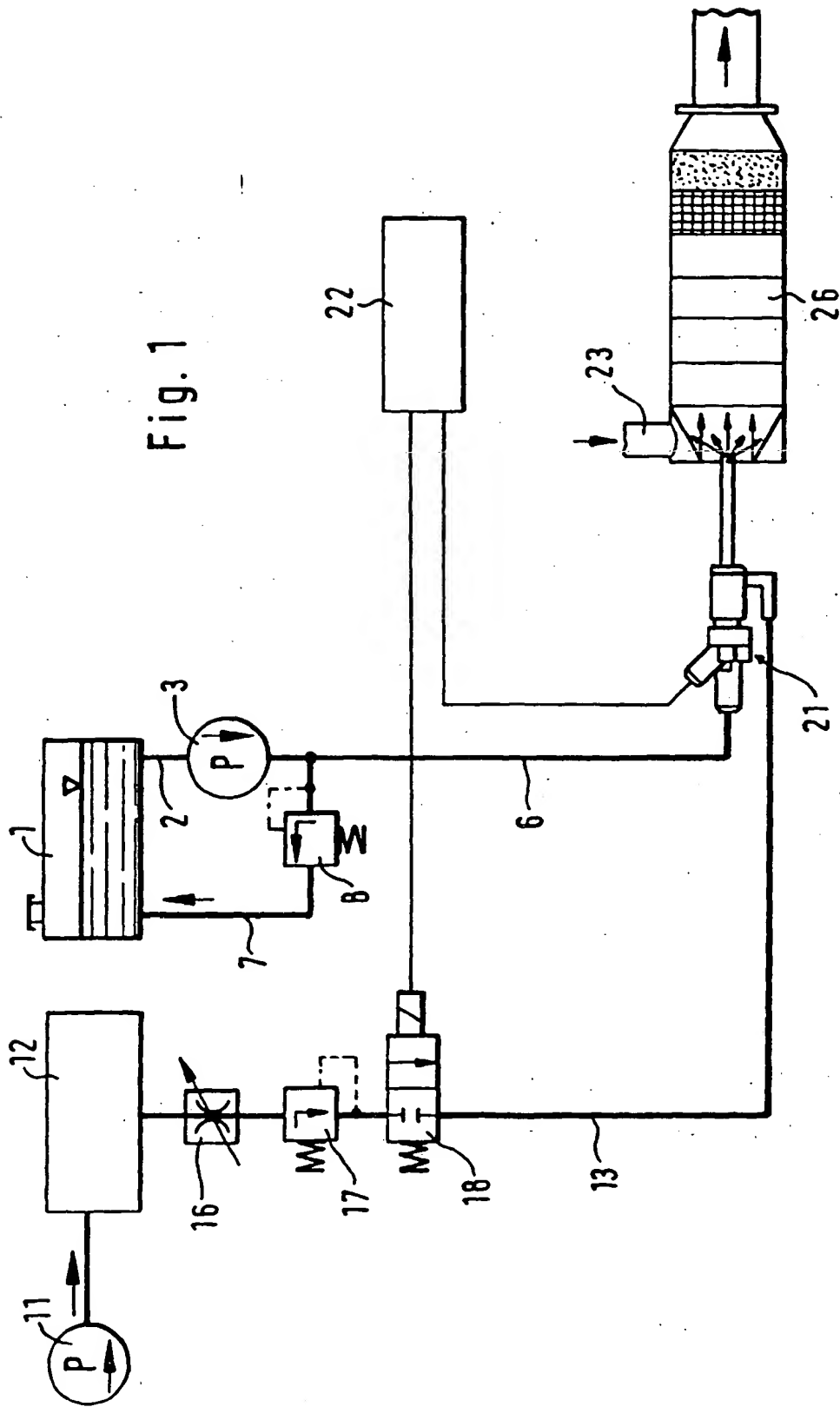
Verbindung steht. Dadurch ist gewährleistet, daß die durch das Einspritzventil 29 abgespritzte Harnstoff-Wasser-Lösung nicht auf die Mündungsöffnung des Luftkanals 45 trifft, wodurch eine Auskristallation von Harnstoff an dieser Stelle vermieden wird. Der Luftkanal 45 verläuft mit seiner Achse geneigt gegenüber einer Längsachse 46, auf die er beispielsweise ausgerichtet ist. Durch die Neigung der Achse des Luftkanals 45 zur Längsachse 46 trifft die Druckluft mit einer Strömungskomponente auf den abgespritzten Harnstoff-Wasser-Strahl, die in dessen Strömungsrichtung verläuft und damit die Durchströmung des Mischkanals 39 unterstützt. Zur Längsachse 46 sind Einspritzventil 29, Mischkanal 39 und Sprühkörper 31 konzentrisch angeordnet. Die Erstreckung des sich konisch erweiternden Abschnittes 41 in Richtung der Längsachse 46 kann gleich oder größer der Erstreckung des Luftkanals 45 in dieser Richtung sein. Die von dem Einspritzventil 29 in den ersten zylindrischen Abschnitt 40 abgespritzte Harnstoff-Wasser-Lösung wird in dem sich anschließenden, sich konisch erweiternden Abschnitt 41 intensiv mit Druckluft gemischt und über den zweiten zylindrischen Abschnitt 44 in einen Strömungskanal 49 des Sprühkörpers 31 geleitet, der abspritzseitig durch eine Endwand 50 abgeschlossen ist. In der Endwand 50 sind Ausblaseöffnungen 51 vorgesehen, die beispielsweise geneigt zur Längsachse 46 verlaufen und über die die durch Druckluft gleichmäßig und fein aufbereitete Harnstoff-Wasser-Lösung aus dem Strömungskanal 49 in das Abgassystem 23 stromaufwärts des Katalysators 26 ausgeblasen wird. Wenigstens zwei Ausblaseöffnungen 51 sind vorgesehen. Das Einspritzventil 29 wird beispielsweise durch eine nicht dargestellte Klammer am Mischkanalkörper 30 gehalten, während Mischkanalkörper 30 und Sprühkörper 31 beispielsweise miteinander durch eine Schraubverbindung verbunden sind.

Patentansprüche

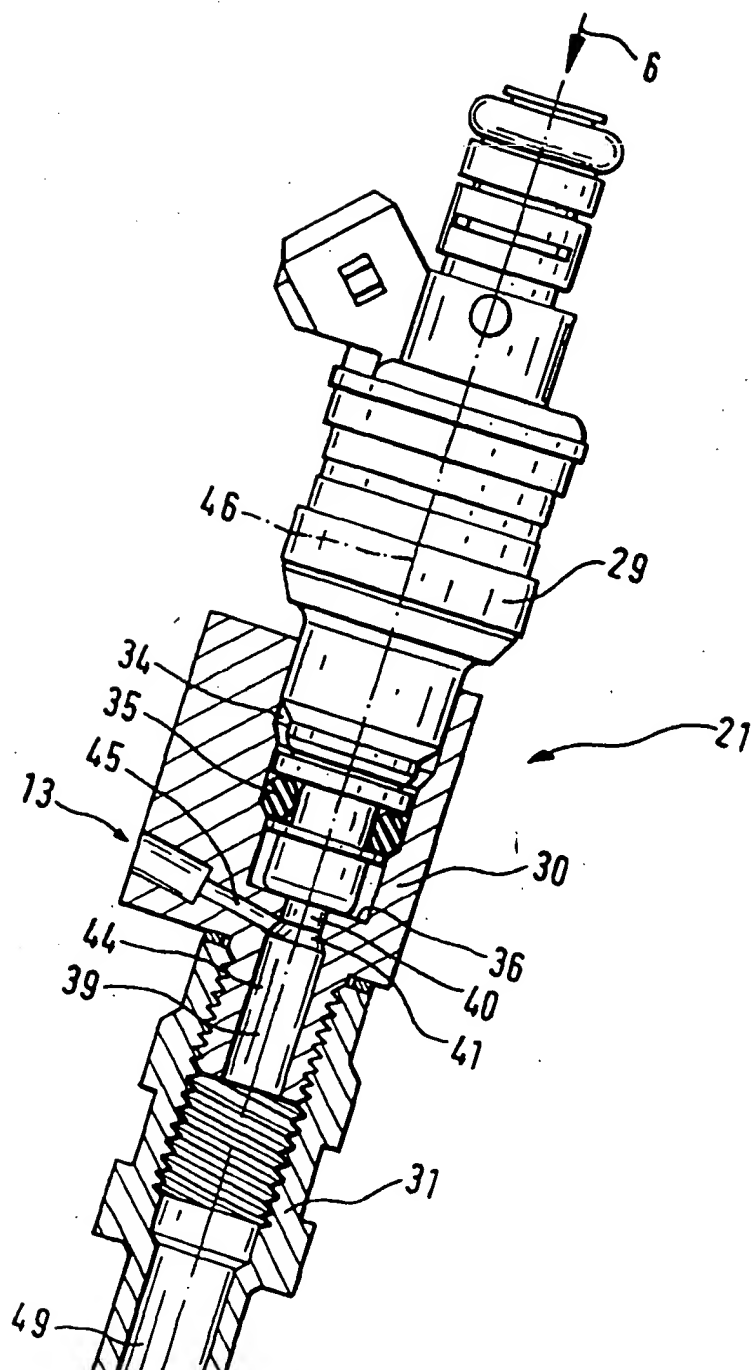
1. Gemischabgabevorrichtung zur Einführung wenigstens eines Reduktionsmittels in ein Abgassystem einer Brennkraftmaschine, mit einer Längsachse, mit einem konzentrisch zur Längsachse verlaufenden Mischkanal, in den getrennt Reduktionsmittel und Luft einführbar sind, und mit einem stromabwärts angeordneten Sprühkörper, dadurch gekennzeichnet, daß der Mischkanal (39) einen sich in Strömungsrichtung des eingeführten Reduktionsmittels konisch erweiternden Abschnitt (41) hat und in den sich konisch erweiternden Abschnitt (41) ein Luftkanal (45) für unter Druck stehende Luft mündet.
2. Gemischabgabevorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mischkanal (39) stromaufwärts und stromabwärts des sich konisch erweiternden Abschnittes (41) jeweils wenigstens

einen zylindrischen Abschnitt (40, 44) hat.

3. Gemischabgabevorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Luftkanal (45) geneigt gegenüber der Längsachse (46) verläuft.
4. Gemischabgabevorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühkörper (31) wenigstens zwei Ausblaseöffnungen (51) hat.
5. Gemischabgabevorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel eine Harnstoff-Wasser-Lösung dient.



EP 0 849 443 A1





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 97 11 8301

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D, A	EP 0 586 912 A (MAN NUTZFAHRZEUGE AG) * Spalte 2, Zeile 38 - Spalte 3, Zeile 29; Abbildung 1 *	1	F01N3/20 B01D53/94 B01D53/79
A	EP 0 586 913 A (MAN NUTZFAHRZEUGE AG) * Spalte 4, Zeile 9 - Zeile 55; Abbildungen 1,2 *	1	
D, A	DE 34 11 537 A (BOSCH GMBH ROBERT) * Zusammenfassung *		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			F01N B01D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 26. Februar 1998	
		Prüfer Torle, E	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

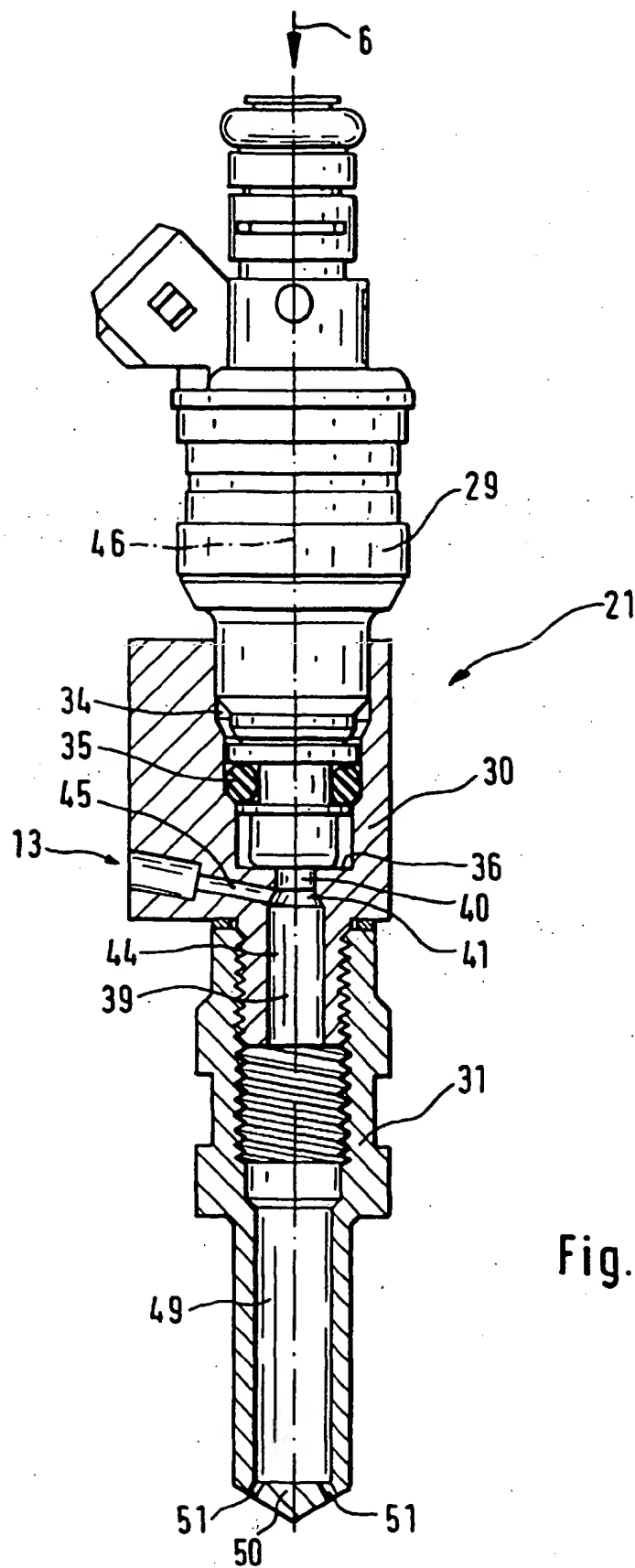


Fig. 2